

Effets somatiques liés à la consommation de cannabis

La banalisation de l'usage du cannabis, doit faire penser systématiquement au rôle de son éventuelle consommation devant toute symptomatologie neuropsychique, mais aussi cardiovasculaire (syncope orthostatique, artérite, accident ischémique artériel) ou broncho-pulmonaire (bronchite) chez un sujet jeune. Le cannabis fumé est certainement cancérogène.

Michel Mallaret, Dominique Dal'Bo-Rohrer, Maurice Demattéi*

Les psychiatres ont, depuis longtemps, tiré « la sonnette d'alarme » sur le risque de survenue de troubles psychiatriques induits par le tétrahydrocannabinol (THC) dont le potentiel hallucinogène ne peut être nié. Une connaissance approfondie de l'importance des effets somatiques du cannabis est plus récente.

Si les symptômes ou complications neuropsychiques de « l'ivresse cannabique » sont souvent au premier plan, ils motivent rarement une consultation ; cependant, à cette ivresse peuvent s'ajouter des troubles somatiques, responsables de complications, en particulier chez des patients prédisposés. Surtout, il faut penser au cannabis comme facteur déclenchant ou aggravant de la symptomatologie devant des manifestations neuropsychiques, cardiovasculaires ou broncho-pulmonaires.

La grande fréquence de consommation de cannabis soulève, en particulier chez le jeune, devant la survenue de toute pathologie, la question de la responsabilité éventuelle du cannabis ; cependant, il existe le risque d'attribuer à tort au cannabis un symptôme inexpliqué. À l'in-

verse, l'association du tabagisme au cannabisme peut faire sous-estimer le rôle du cannabis, le tabac pouvant être « accusé de tous les maux ».

L'INTOXICATION AIGÜE AU CANNABIS, « L'IVRESSE CANNABIQUE »

Les complications somatiques sont présentes au cours de l'intoxication aiguë ou lors de « l'imprégnation » chronique au cannabis. Ces effets somatiques sont essentiellement dus au THC, même si d'autres constituants de la plante *Cannabis sativa* peuvent être responsables de certains effets néfastes. La prise de cannabis se fait souvent en groupe, surtout lors des premières occasions, et se traduit par une « ivresse cannabique » associée ou non à des signes liés à l'alcool éthylique.

Les signes de l'intoxication aiguë au cannabis peuvent être réduits ou plus manifestes en fonction de la quantité de THC auto-administrée (nombre de « joints » fumés, concentration des « joints » en THC). Une première prise

* Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), CHU Grenoble, 38043 Grenoble. Courriel : mmallaret@chu-grenoble.fr

CE QUI EST NOUVEAU

- En cas d'artériopathie atypique, d'infarctus myocardique, voire d'infarctus artériel cérébral chez un jeune, il faut penser au rôle éventuel du cannabis.
- Une prise de poids inexpliquée peut être liée au cannabis. Il est important d'analyser le comportement alimentaire en fonction des effets anorexigènes du tabagisme associé.
- Le cannabis entraîne des altérations neuropsychologiques et comportementales qui perturbent la conduite automobile. Une réduction des accidents de la voie publique passe par l'arrêt du cannabis.

de cannabis est pourvoyeuse d'effets agréables, recherchés ou non désirés ; lors des usages suivants, ces effets peuvent s'atténuer (cette tolérance pharmacodynamique est liée à l'adaptation des récepteurs centraux aux cannabinoïdes). Les effets de l'intoxication sont essentiellement « centraux », neuropsychiatriques. Le délai de survenue des effets est rapide en cas de cannabis fumé, alors qu'il est retardé et variable, selon les individus, en cas d'ingestion de constituants du cannabis.

Sous sa forme mineure, l'intoxication cannabique aiguë entraîne une ivresse légère, euphorique et onirogène, associée à une somnolence. D'évolution brève et habituellement sans conséquence, elle est recherchée par l'utilisateur. Il peut s'y ajouter quelques signes somatiques habituellement mineurs, des crampes épigastriques, une hyperhémie conjonctivale transitoire, mais très évocatrice d'une prise de cannabis. La dilatation pupillaire est très inconstante et modérée ; en revanche, la lenteur de la constriction pupillaire aux effets de la lumière est plus fréquemment retrouvée. Un nystagmus est rarement présent en cas d'intoxication mineure. Pour des doses plus importantes ou chez des sujets plus sensibles aux effets des cannabinoïdes, les perturbations neuropsychiques sont plus intenses. Le déroulement chronologique de « l'ivresse cannabique » est décrit depuis longtemps : après une phase de bien-être, parfois associée à des perceptions accentuées, des illusions sensorielles et d'éventuelles hallucinations (ou pseudo-hallucinations), une sensation de calme, suivie d'endormissement, apparaît. Un trouble de l'évaluation de l'écoulement du temps est fréquent : « la mesure du temps est abolie ». À ce tableau clinique peuvent s'ajouter des manifestations anxieuses, une irritabilité majorée par des troubles mnésiques ou une désorientation temporo-spatiale. En plus des effets observés lors de tests neuropsychologiques, comme les troubles perceptifs, psychomoteurs et cognitifs, des signes subjectifs sont décrits par les usagers, comme une hypersensorialité, une sensation d'exacerbation des sens et une « stéréovision ».

Pour un niveau modéré d'intoxication, le sujet a une désinhibition, une labilité de l'humeur avec accès de rires,

pouvant s'assortir d'éléments hypomaniaques. Parfois, ces accès sont suivis de manifestations dépressives. Si un examen neuropsychologique était pratiqué lors de l'intoxication, il montrerait des troubles de la mémoire à court terme et de l'attention, un temps de réaction augmenté ainsi qu'une incapacité à accomplir des tâches multiples simultanées. Les perturbations du calcul mental et de la mémoire sont corrélées aux concentrations plasmatiques de THC.

Lorsque l'intoxication est plus importante, apparaissent une dysphorie, des troubles du langage avec dysarthrie, une bradypnée, une atteinte de la coordination motrice évocatrice d'un syndrome cérébelleux, une faiblesse musculaire associée ou non à un tremblement, des secousses myocloniques. La dilatation pupillaire est inconstante ; si elle existe, elle est habituellement modérée. Si le diamètre pupillaire est très augmenté, il faut rechercher la responsabilité d'un autre toxique. Il n'est pas constaté de troubles de la conscience chez l'adulte : ces symptômes semblent très rares et correspondent à des prises importantes de cannabis, en particulier en cas d'ingestion (*space cakes*...). La rareté de ces cas justifie, devant des tableaux cliniques graves d'intoxication, la recherche de prise d'autres toxiques (seuls ou associés au cannabis) pouvant expliquer ces symptômes (alcool éthylique, ecstasy, hallucinogènes) ou de médicaments associés.

Il n'a pas été publié de cas de décès après intoxication aiguë isolée de THC (cannabis fumé) : il n'y a donc pas de dose toxique létale (ni de concentration sanguine correspondante) connue chez l'homme. L'ingestion de 300 mL de préparation aqueuse à base de feuilles de cannabis (*bhang*) a été signalée en Inde comme mortelle chez un patient ayant une pathologie valvulaire cardiaque, mais on manque de données précises sur ce cas.¹

Après l'arrêt de prise de cannabis, les principaux effets persistants somatiques et psychocomportementaux disparaissent relativement rapidement, en quelques heures,² alors que les métabolites inactifs des cannabinoïdes peuvent être retrouvés longtemps après dans les urines. Les variations cardiovasculaires, la lenteur du réflexe pupillaire et les variations de poursuite oculaire régressent dans les heures qui suivent l'arrêt du THC.

Signes d'imprégnation cannabique à l'occasion d'un accident de la voie publique

Le médecin peut avoir l'occasion d'examiner en urgence un patient victime ou responsable d'un accident de la voie publique. Une intoxication éthylique ne doit pas écarter la possibilité d'une association de plus en plus fréquente avec la prise de cannabis ; dans le cas de l'association, les rôles respectifs des deux substances seront difficiles à répartir d'autant que les études comportementales expérimentales montrent de grandes différences d'effet entre les consommateurs chroniques et les usagers épisodiques de cannabis.³ L'imprégnation cannabique est une hypothèse diagnostique facile à évoquer en cas d'état

manifeste d'ébriété, alors que l'éthylotest est négatif. L'examen clinique soigneux permet la recherche d'un syndrome cérébelleux (marche ébrieuse, coordination), d'un syndrome vestibulaire central ou d'un nystagmus isolé. Secondairement, les analyses biologiques permettent de préciser s'il s'agit d'une intoxication cannabique aiguë, ou d'une prise ancienne de cannabis sans rapport avec les signes cliniques constatés. La question de son rôle éventuel dans la survenue de l'accident est rapidement posée : le cannabis affecte le contrôle de la trajectoire automobile en augmentant les fluctuations du contrôle latéral (écart par rapport à la bordure de la voie), ainsi que la distance de freinage. Malgré les nombreuses controverses, il semble bien exister un consensus : le cannabis augmente le risque relatif de survenue d'accident de la voie publique.⁴

Cas particulier de l'intoxication accidentelle chez l'enfant

Une ingestion accidentelle de cannabis par un enfant (cigarette ou tout autre produit contenant du THC) peut entraîner des troubles de la conscience avec hypotonie généralisée et mydriase. Dans quelques cas seulement, l'ingestion massive de THC chez le jeune enfant a été suivie de troubles de la conscience avec dépression respiratoire et coma.^{5,6} La découverte de fragments du « joint » dans la bouche de l'enfant oriente souvent vers le diagnostic d'intoxication. Les troubles neuropsychiatriques constatés peuvent être liés à l'absorption du THC, mais aussi à celle des différents constituants du tabac ingéré, souvent associé dans le « joint ».

La consommation de cannabis doit être recherchée dans d'autres circonstances cliniques.

Troubles cardiovasculaires

Une syncope orthostatique

Une syncope orthostatique de cause non précisée, une tachycardie,⁷ ou une hypotension peuvent être observées chez un patient ayant fumé du cannabis peu de temps auparavant. Le plus souvent, l'hypotension orthostatique (attribuée à une vasodilatation périphérique parfois associée à une hypersudation ou à des céphalées) est associée à une hyperhémie conjonctivale et aux signes neuropsychiques de l'intoxication cannabique : la notion de prise récente de cannabis permet d'attribuer à cette substance ces perturbations cardiovasculaires associées. Le risque de syncope orthostatique cannabique a été récemment confirmé au cours d'une étude expérimentale humaine avec tachycardie au lever, suivie d'une bradycardie et d'une hypotension artérielle conduisant à un hypodébit cérébral.⁸ La diminution de la vitesse du flux artériel cérébral a pu être évaluée au moyen d'un doppler transcrânien. Une hypertension artérielle en position couchée est plus rarement constatée. Il est très rare que des manifestations plus graves et plus durables surviennent :⁹ dans ces derniers cas, la recherche d'une

autre cause doit être activement menée. Lors d'une prise chronique, il est constaté une relative bradycardie (diminution du tonus sympathique central).

Une artérite authentique

Une artériopathie inhabituelle chez le sujet jeune doit faire rechercher une intoxication cannabique chronique. Les effets vasculaires aigus et chroniques du cannabis sont complexes : ils peuvent être liés aux effets du THC, mais aussi aux nombreux autres constituants de la fumée de cannabis (cannabidiol...). Les rôles du monoxyde de carbone (CO) et des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans la survenue de lésions endothéliales et athérosclérotiques, bien décrites lors du tabagisme, sont moins signalés au cours du cannabisme, alors que la carboxyhémoglobine (HbCO) est augmentée sous cannabis et que les hydrocarbures sont plus inhalés en cas de cannabisme qu'avec la fumée de tabac.¹⁰ Ces lésions vasculaires peuvent aussi être dues aux conséquences du tabagisme associé. Le nombre de cas publiés d'artériopathies associées au cannabis est encore limité ; cette question n'a pas été soulevée par les auteurs américains, alors qu'il existe de nombreux sujets ayant fumé le seul cannabis (marijuana) sans ajouter de tabac. Cependant, il existe des publications en nombre croissant en France¹¹ « d'artérites cannabiques » et en Allemagne¹² chez des consommateurs modérés de tabac, mais aussi usagers chroniques de cannabis. La symptomatologie clinique et radiologique est très proche de la thrombo-angéite oblitérante ou maladie de Buerger. La question de la responsabilité du cannabis, du THC et même des produits de coupe reste posée pour ces cas. Il est important de faire le diagnostic étiologique, car l'arrêt du cannabis peut être suivi d'une guérison.

Un accident ischémique artériel ?

Le cannabis augmente-t-il le risque d'accidents vasculaires ? La question est sérieusement posée depuis longtemps, même s'il n'y a pas de réponse de certitude. Dix minutes après la prise de cannabis, la fréquence et le débit cardiaques augmentent :⁷ la tachycardie initiale induite par le cannabis peut être responsable de palpitations ou d'une réduction de la tolérance à l'effort chez des patients atteints de maladie coronaire.¹³ L'augmentation de l'HbCO lors de l'usage du cannabis peut participer aux perturbations cardiovasculaires. La prise de cannabis a été recherchée chez 3 882 patients ayant eu un infarctus myocardique.¹⁴ Il a pu être établi que ce risque était 4,8 fois plus élevé (intervalle de confiance [IC] 95 % : 2,4 à 9,5) durant les 60 minutes suivant l'usage de cannabis. Il est nécessaire que cette étude soit confirmée ou infirmée par d'autres enquêtes. Cette ischémie pourrait être liée à l'augmentation de la consommation myocardique d'oxygène : l'infarctus myocardique surviendrait chez des patients prédisposés ayant préalablement un angor stable chronique. Certains auteurs¹⁵ incluent la prise récente de

Comment évaluer la dangerosité routière du cannabis ?

Au cours des années 1990, les cannabinoïdes apparaissent au premier rang des drogues illicites détectées lors d'investigations auprès de conducteurs, qu'ils soient ou non impliqués dans des accidents. En France, comme dans bon nombre d'autres pays, la présence de cannabis est constatée chez plus d'un conducteur accidenté sur 10, et la question de la dangerosité routière du produit se pose d'autant plus que la consommation tend à augmenter.

LE CANNABIS AFFECTE LA CONDUITE AUTOMOBILE

Les effets de la consommation de cannabis sur des facultés utiles à la conduite ont été étudiés à partir d'études expérimentales en laboratoire (tests sensoriels, tests psychomoteurs, tests sur simulateur) ou d'observations en situation de conduite réelle.¹ L'ensemble des résultats révèle une nette détérioration de certaines facultés sous l'influence du cannabis : capacité de contrôle d'une trajectoire amoindrie, temps de décision allongés, mécanismes d'attention en déficit, réponses en situation d'urgence détériorées ou inappropriées. Sur simulateur ou en situation réelle, les effets sont parfois peu sensibles, et le sont généralement plus nettement aux fortes doses. Toutefois, les conducteurs conscients d'une

diminution de leurs capacités modifieraient leur comportement en conséquence par une moindre prise de risque : ils allongeraient les distances entre les voitures sur autoroute, seraient moins enclins à dépasser, et rouleraient à des vitesses moindres. Les effets défavorables du cannabis sur la conduite peuvent ainsi apparaître relativement restreints en situation normale, mais il est des situations où l'influence de la consommation de cannabis peut être très dangereuse : les situations d'urgence, la conduite prolongée monotone, et le mélange avec d'autres drogues, particulièrement l'alcool.

LE RISQUE D'ACCIDENT LIÉ AU CANNABIS EST ENCORE MAL QUANTIFIÉ

Malgré la présomption de dangerosité du cannabis, les experts ne parviennent pas à un accord sur la quantification de ce facteur de risque avec un niveau de confiance suffisant. Dans les enquêtes sur les sujets accidentés, ces derniers sont soumis à un prélèvement de sang ou d'urine (parfois les deux) et le cannabis est détecté par recherche et dosage du tétrahydrocannabinol (THC) dans le sang, ou de son métabolite, l'acide tétrahydrocannabinolique (THC-COOH), dans le sang ou dans l'urine. L'une des difficultés fondamentales auxquelles se heur-

tent les épidémiologistes est l'absence de relation synchrone entre la présence du cannabis (sang ou urine) et ses effets sur le comportement. Le niveau de THC peut être proche de zéro et l'effet préjudiciable perdu, ou inversement les métabolites peuvent être détectés bien après que tout effet psychologique ou détériorant des facultés a disparu.² L'autre difficulté importante est de constituer un échantillon témoin. De plus, l'alcool souvent consommé avec le cannabis est un facteur de confusion. Certaines équipes ont néanmoins tenté d'établir une relation cannabis-accidents en utilisant une approche fondée sur l'analyse de la responsabilité.³ Les recherches dans cette voie confirment l'importance du risque alcool, mais échouent globalement à démontrer un effet du cannabis seul sur le risque d'être responsable d'un accident corporel ou mortel (en raison de la faiblesse des échantillons). Les études les plus récentes, toutefois, confirment la dangerosité du mélange alcool et cannabis et tendent à montrer une augmentation du risque aux fortes concentrations de THC. Cela concernerait notamment la consommation de cannabis précédant immédiatement la conduite et les consommations chroniques. Une des rares analyses cas-témoin réalisées indique un risque 2 fois plus élevé d'accident mortel.

cannabis dans les facteurs favorisant d'un infarctus myocardique. Des cas d'accidents vasculaires cérébraux sous cannabis sont signalés, sans que l'on puisse en tirer de conclusion ; la survenue d'un infarctus cérébral ou cérébelleux, associé ou pas à un spasme artériel, chez un jeune, nécessite au moins de se poser la question de la responsabilité éventuelle de cette substance.¹⁶

Bronchite et troubles respiratoires

Le THC a une activité bronchodilatatrice immédiate et transitoire (environ 60 min). Cette action bronchodilatatrice, chez le volontaire sain¹⁷ comme chez l'asthmatique,¹⁸ est liée à une action parasympatholytique périphérique : elle n'a pas d'intérêt thérapeutique en raison des effets inflammatoires bronchiques du cannabis fumé et de l'hyperréactivité bronchique secondaire ; ces signes

inflammatoires se traduisent par la survenue d'une toux qui est liée à l'action directe du THC, mais aussi au potentiel irritant muqueux des produits de combustion (goudrons associés).¹⁹ De même, la voix de ces fumeurs peut être rauque en raison d'une laryngite chronique liée au cannabis fumé.

L'exposition chronique au cannabis chez les gros fumeurs entraîne des perturbations bronchiques indiscutables avec, cliniquement, bronchite chronique, toux, expectoration et râles sibilants perçus à l'auscultation thoracique. Une étude néo-zélandaise a montré des signes fonctionnels bronchiques significativement plus fréquents chez l'utilisateur régulier du cannabis que chez le non-fumeur.²⁰ Certains signes broncho-pulmonaires cliniques et histologiques sont même significativement plus fréquents²¹ chez les fumeurs de cannabis que chez les fumeurs de tabac,

LA QUESTION PARTICULIÈRE DES JEUNES

Le surrisque des 15-24 ans s'observe dans tous les pays industrialisés et motorisés. La permanence du phénomène au sein de systèmes politiques, économiques, législatifs (âges d'accès, types de formation initiale, types de mesures visant la période suivant l'obtention du permis de conduire) très différents nous incite à rechercher ce qui est intrinsèquement lié à cette période de la vie et qui dépasse les différences culturelles. Ainsi, les études détaillées d'accidents ont conduit à un scénario de l'accident mortel des jeunes conducteurs qui est quasiment le même dans tous les pays : dans la nuit du samedi au dimanche, entre 1 et 6 heures du matin, trajet retour d'une sortie de week-end (discothèques, pubs, fêtes, bals, soirées entre amis, etc.), accident à un seul véhicule impliqué, perte de contrôle en courbe, colli-

sion frontale ou latérale avec un obstacle fixe. S'agissant des jeunes impliqués, on y retrouve fréquemment 6 principaux facteurs de risque :⁴ l'alcool (présent actuellement dans environ 30 % des accidents mortels, chez les jeunes comme chez les adultes) ; les drogues illicites, et principalement le cannabis (présent dans environ 10 % des accidents mortels, ce facteur de risque, à la différence de l'alcool, est de manière prévisible plus lié à l'âge et plus caractéristique des accidents des jeunes usagers) ; la fatigue (même sans un recours massif aux psychotropes, un jeune qui a passé sa nuit à danser peut tout simplement être fatigué et s'endormir au volant) ; la sur-occupation des véhicules (un aspect psychosocial très caractéristique des styles de vie des 15-24 ans réside dans le fait de sortir en bande) ; la vitesse (ce dernier facteur n'est pas particulier aux accidents des jeunes, puisqu'il est un facteur général de

l'insécurité routière et un facteur général de gravité : en cas de choc, la gravité des lésions augmente toujours proportionnellement à la vitesse pratiquée) ; l'absence de port de la ceinture de sécurité (dans les trajets retour de discothèques, le non-attachement est encore trop souvent la règle...). Face à ces 6 facteurs de risque, il s'agit donc de trouver diverses interfaces entre le jeune et le danger, avant et après le permis.

Jean-Pascal Assailly, Marie-Berthe Biecheler
Institut national de recherche sur les transports
et leur sécurité (INRETS), 94114 Arcueil Cedex.
Courriel : assailly@inrets.fr ; biecheler@inrets.fr

La loi du 19 juin 1999 a institué en France la recherche de stupéfiants chez les conducteurs impliqués dans un accident mortel de la circulation, et prévu la réalisation d'une étude épidémiologique sur le rôle des stupéfiants. L'organisation et le pilotage de cette étude ont été confiés à l'OFDT, sa responsabilité scientifique à l'INRETS. Les résultats de cette recherche longue et complexe, commencée au début de l'année 2002, ne seront pas publiés avant mai 2005.

1. **Inserm.** Cannabis : Quels effets sur le comportement et la santé ? Paris : Éditions Inserm, Expertise collective, 2001 : 165-99.
2. **Huestis MA.** Cannabis (marijuana)-Effects on human behavior and performance. *Forensic Sci Rev* 2002 ; 14 : 16-59.
3. **Biecheler MB.** L'influence du cannabis sur le risque d'accident : l'analyse des données scientifiques au niveau international. In : Actes du séminaire du Groupe Pompidou « Circulation routière et substances psychoactives » Strasbourg, 18-20 juin 2003. Éditions du Conseil de l'Europe, avril 2004 : 277-85.
4. **Assailly JP, Biecheler MB.** Conduite automobile, drogues et risque routier. Synthèse n° 42. Paris : INRETS, 2002.

tous, sujets américains âgés de moins de 40 ans. L'atteinte bronchique histologique est confirmée.^{22, 23} Des études expérimentales ont montré que le cannabis fumé perturbe l'activité macrophagique alvéolaire pulmonaire normale et celle du « tapis ciliaire » bronchique qui permet l'évacuation des particules inhalées. Outre ces effets broncho-pulmonaires, des cas isolés de pneumothorax,²⁴ de pneumomédiastin,²⁵ ou de « bulle pulmonaire » (emphysème paraseptal) ont été associés à l'usage de cannabis. Ces cas rares pourraient être liés à un barotraumatisme secondaire à l'inhalation profonde de fumée, à glotte fermée.

En revanche, une altération de la fonction respiratoire (ventilation évaluée par le rapport volume expiratoire maximal par seconde/capacité vitale [VEMS/CV] ; diffusion alvéolo-capillaire) est un sujet controversé. Les études sont contradictoires et la responsabilité du tabagisme

associé souvent insuffisamment précisée. Certains auteurs décèlent un facteur aggravant du cannabis,^{20, 21} alors que d'autres ne trouvent pas de déclin, au cours du temps, attribuable à celui-ci.^{19, 26, 27}

Perturbations cognitives

Elles font l'objet d'un chapitre spécifique de la monographie (v. page 23).

Modification du comportement alimentaire

Les troubles du comportement alimentaire, la boulimie, l'anorexie, l'augmentation des cas d'obésité chez les jeunes Occidentaux sont des motifs fréquents de consultation. Le cannabis et le tabagisme sont-ils suffisamment pris en compte chez ces consultants ? Les effets du cannabis sur le comportement alimentaire sont méconnus

des patients, d'autant plus que l'association très fréquente du tabac au cannabis masque les effets de celui-ci sur l'appétit. Le cannabis augmente l'appétit. Un raisonnement simpliste serait d'estimer que les effets orexigènes du cannabis ne se manifestent pas en raison des effets anorexigènes du tabagisme associé. L'effet orexigène a été recherché par certains patients sidéens cachectiques qui ont repris leur consommation de « joints ». Cet effet est confirmé a contrario par les essais cliniques actuels des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes comme d'éventuels anorexigènes chez les obèses. Il est donc souhaitable, devant un trouble du comportement alimentaire de rechercher les modalités de consommation tabagique et cannabique. Pour chaque patient, une analyse précise de la chronologie des consommations de cannabis et de tabac, du comportement alimentaire et des courbes de poids peut être très instructive. Devant une prise de poids non souhaitée, un patient peut arrêter l'usage du cannabis, ce qui est doublement bénéfique pour sa santé. Devant la persistance d'une relative surcharge pondérale, malgré l'arrêt du cannabis, le patient risque d'augmenter son tabagisme à des fins anorexigènes ; ce comportement doit être évité.

Autres effets

Les effets oculaires sont fréquents avec des « yeux rouges » par vasodilatation et irritation conjonctivales ; une mydriase inconstante est présente, surtout en cas d'ingestion massive. Un nystagmus et une photophobie sont rarement signalés. Le sujet peut se plaindre de sécheresse buccale par diminution de la sécrétion salivaire, de troubles digestifs par réduction de la motricité intestinale. Plus rarement, peuvent survenir des vomissements et une diarrhée lors d'une prise importante de cannabis. Une rétention d'urine, une réaction anaphylactoïde et une éruption cutanée ont été décrites. Ces différents effets, plus fréquents en début de prise, peuvent néanmoins survenir en cas de consommation chronique.

Des cas isolés de troubles de la thermorégulation ont été observés : hypothermie chez l'enfant lors d'ingestion massive,⁵ hyperthermie chez l'adulte fumant du cannabis. Les cas d'hyperthermie, ou de fièvre, doivent faire rechercher d'autres causes non toxiques, ainsi qu'une éventuelle inhalation associée d'agents infectieux, comme c'est parfois le cas avec du cannabis contaminé par *Aspergillus fumigatus*.²⁸

CERTITUDES ET DOUTES SUR LES EFFETS SOMATIQUES DU CANNABIS

Le cannabis fumé a un risque cancérigène

Goudrons et autres dérivés de la pyrolyse du cannabis

Les goudrons issus de la combustion du cannabis entraînent, après application expérimentale sur la peau de souris, une métaplasie des glandes sébacées et des modifi-

cations cellulaires évocatrices d'un potentiel effet cancérigène.²⁹ Ces goudrons seraient plus cancérigènes que ceux induits par la combustion du tabac (Jaffe, 1990)³⁰, en raison de leur plus grande quantité et de leur mode d'inhalation plus important quand le cannabis est fumé.

Les goudrons sont présents dans la fumée d'une cigarette de cannabis à des quantités variables, comprises entre 40 et 56 mg/cigarette, alors que la dose maximale admissible pour une cigarette européenne de tabac est de 12 mg. Le pourcentage moyen (plus de 80 %) de goudron inhalé et déposé dans les poumons après cannabis fumé est plus élevé qu'après tabac fumé (64 %).³⁰ Lorsque les cigarettes de cannabis sont moins concentrées en THC (1,77 % au lieu de 3,95 %), le dépôt pulmonaire de goudrons augmente encore, dans des proportions certes limitées : une des explications pourrait être une plus grande inhalation de fumée en cas de moindre concentration en THC dans la fumée de cigarettes. Ce dépôt est d'environ 3 fois supérieur à celui induit par la fumée de tabac.¹⁰ Les effets bronchodilatateurs transitoires du THC pourraient être un facteur supplémentaire de rétention de ces goudrons. La présence, en grande concentration, de composés cancérigènes (benzopyrène, benzanthracène, nitrosamines, aldéhydes) retrouvés dans la fumée de cannabis pourrait expliquer l'augmentation des cas publiés de cancers broncho-pulmonaires et des voies aérodigestives supérieures. En effet, ces substances favorisent tous les stades de la cancérogenèse : ce sont des agents initiateurs (benzopyrène, dibenzopyrène), responsables de la modification du génome, mais aussi des agents promoteurs (dérivés phénoliques, naphthalène, benzopyralène). Dans les goudrons du cannabis, la concentration du benzopyrène (2,9 µg/100 cigarettes), comme celle d'autres hydrocarbures, est plus élevée que celle dans le tabac fumé (benzopyrène dosé à 1,7 µg/100 cigarettes). Le benzopyrène, hydrocarbure polycyclique aromatique, se lie préférentiellement au gène suppresseur humain *p53* : la prolifération tumorale est donc favorisée.³¹

Cannabis et cancérogenèse

Le δ -9-*trans*-tétrahydrocannabinol (THC)

Selon la majorité des auteurs, le THC n'est pas considéré comme mutagène.³² In vitro, à des concentrations élevées (jusqu'à 10^{-3} M), il n'a pas d'effet sur la synthèse d'ADN des lymphocytes humains normaux. Administré par voie digestive, même à doses élevées, il n'a pas eu d'effet cancérigène observé, lors de prises prolongées, chez le rat (durée du suivi : 2 ans) et la souris.³³

Le cannabis fumé

Le cannabis fumé est depuis longtemps suspecté d'être cancérigène (cancer de la langue, des voies aériennes supérieures et des bronches). Il est néanmoins difficile d'évaluer précisément le potentiel cancérigène de chaque substance psychoactive contenue dans le cannabis, celui des nombreux produits de combustion présents dans la fumée et de toutes les substances associées (produits de coupe...).

Sur le plan expérimental, les propriétés mutagènes de la fumée de cannabis ont été montrées *in vitro* et *in vivo*.³⁴ Ces études ont concerné le test d'Ames sur *Salmonella typhimurium*. La mutagénicité induite par la fumée de cannabis est plus manifeste, en présence d'homogénats hépatiques, suggérant le rôle d'éventuels facteurs inducteurs hépatiques.³⁵ En raison de leur structure cyclique, les cannabinoïdes du cannabis sont pourvoyeurs, lors de la combustion, d'une quantité importante d'hydrocarbures polycycliques aromatiques, ce qui explique leur plus grande présence dans la fumée de cannabis que dans celle de tabac.³⁶

Chez les fumeurs de cannabis, des effets mutagènes cellulaires sont retrouvés : la prévalence de certains biomarqueurs (détection immunohistochimique) évocateurs d'une mutagenèse est supérieure à celle des sujets-témoins. Les modifications de l'épithélium bronchique surviennent pour un petit nombre (3 à 4) de cigarettes de cannabis fumées (ces modifications sont notées pour un tabagisme de 20 cigarettes et plus).²³ Le remplacement des cellules ciliées par des cellules mucosécrétantes hyperplasiques ou un épithélium métaplasique squameux peut expliquer les symptômes de bronchite chronique : ces cellules sont des précurseurs d'un cancer bronchogénique.²⁶ L'augmentation de l'expression dans l'épithélium bronchique de divers marqueurs associés à un risque élevé de cancer bronchique est rapporté chez les patients exposés à la fumée du cannabis.³⁷ L'expression accentuée du récepteur à l'EGF (*epidermal growth factor receptor*) et du Ki-67 (marqueur de la prolifération cellulaire), dans l'épithélium bronchique de ces patients, est associée à une majoration du risque de cancer. La prévalence de ces marqueurs est supérieure chez les fumeurs exclusifs de cannabis par rapport aux fumeurs de tabac et aux non-fumeurs. Chez 11 % des patients fumeurs de cannabis et de tabac, le gène *p53*, gène suppresseur codant la protéine *p53*, est muté et s'exprime anormalement. Ce gène *p53*, altéré, perd son rôle protecteur contre la prolifération cellulaire maligne.

Des cas de cancer de la langue, de l'amygdale mais aussi du larynx et des voies aériennes supérieures ont été signalés, depuis les années 1980, chez les fumeurs de cannabis et de tabac associé, et même chez certains jeunes fumeurs exclusifs de cannabis. La localisation de ces cancers chez des sujets jeunes et la fréquence de carcinomes à cellules squameuses ont attiré l'attention des auteurs, malgré l'existence d'un éthylotabagisme souvent associé.^{38, 40} Ces derniers estiment que le cannabis pourrait raccourcir la latence de développement du cancer.

Les études épidémiologiques ont une grande importance, alors qu'une population jeune est largement exposée au cannabis (nombre souvent faible ou modéré de cigarettes par jour ou par semaine, durée d'exposition réputée moins longue que pour le tabac) et au tabac (nombre souvent élevé de cigarettes, durée prolongée

d'exposition). Dans une étude cas-témoins, comparant 173 patients souffrant d'un cancer de la tête et du cou à 176 patients-témoins, l'usage du cannabis est associé à un risque significativement augmenté de cancer.⁴¹ Ce risque augmente encore (relation dose-effet) avec la fréquence de prise, le nombre d'années d'exposition, avec des ajustements pour de nombreux facteurs de confusion potentiels. Lorsque la fréquence est supérieure à une cigarette de cannabis par jour et que la consommation dure plus de 5 ans, le risque de cancer augmente nettement. La plus forte prévalence de l'usage du cannabis fumé est observée chez les patients ayant un carcinome épidermoïde du larynx ou de la langue. Une fois ajusté sur le sexe, l'âge, la race, le niveau éducatif, l'éthylisme chronique, le nombre de paquets-années de tabagisme et le tabagisme passif, l'*odds ratio* (OR) estimé pour l'effet de l'usage du cannabis sur les cancers des voies aériennes et digestives supérieures est de 2,6 (IC à 95 % : 1,1 à 6,6). Les effets du cannabis et du tabac sont multiplicatifs. Dans une autre étude cas-témoins, en Tunisie, comparant 110 patients atteints de cancer bronchique à 110 patients-témoins appariés sur l'âge, le sexe et la consommation de tabac (5 cigarettes par jour, en moyenne), l'usage du cannabis était associé à un risque significativement augmenté de cancer (OR de 8,2 ; IC à 95 % : 1,3 à 15,5).⁴²

D'après l'analyse des différents constituants de la fumée de cannabis et de la manière de fumer, une exposition journalière à 1 ou 2 de ces cigarettes est suffisante pour augmenter le risque de cancer bronchique.¹⁰

Des effets immunodépresseurs non prouvés

En raison de données expérimentales animales montrant une plus grande mortalité des animaux ayant eu une administration de cannabinoïdes et exposés à une bactérie (*Legionella pneumophila*), une susceptibilité aux infections a été recherchée chez les fumeurs de cannabis.⁴³

Quelques données expérimentales chez l'homme, parfois anciennes, montrent que l'immunité humorale et cellulaire n'est pas modifiée chez les fumeurs de cannabis. Dans l'espèce humaine, il y a peu de travaux effectués à la recherche d'une association éventuelle entre une pathologie infectieuse et l'utilisation de cannabis. Une immunodépression éventuelle pourrait induire une vulnérabilité, en particulier pulmonaire. Dans le passé, plusieurs publications de cas cliniques ont fait état de complications infectieuses (aspergillose disséminée pulmonaire, favorisée par une contamination du cannabis) sévères chez des patients fumeurs de cannabis mais aussi préalablement immunodéprimés.

Une étude récente (Abrams *et al.*, 2003⁴⁴) n'a pas montré d'effets biologiques ou cliniques en faveur d'une majoration du risque infectieux chez des patients sidéens usagers de cannabis ou de THC.⁴⁴ Une autre étude montre un risque augmenté de pneumonie, dans la population aborigène en Australie, en cas d'usage chronique de cannabis.⁴⁵

POUR LA PRATIQUE

- Avec tout jeune consultant, pourquoi ne pas dialoguer à propos des risques du cannabis ?
- Un tableau clinique d'ivresse aiguë, de syndrome cérébelleux aigu peut être lié à la prise de cannabis.
- Il faut penser aux effets éventuels du cannabis devant une syncope orthostatique, une bronchite chronique ou des troubles cognitifs. L'arrêt du cannabis est la meilleure thérapeutique.
- L'augmentation éventuelle du risque de cancer des voies aériennes supérieures parmi les jeunes générations dépend du tabagisme et du cannabisme actuels.
- On ne doit pas attendre la survenue de signes somatiques d'imprégnation chronique, d'un usage problématique de cannabis, voire une dépendance avérée pour s'inquiéter de l'usage du cannabis par un patient.
- La prévention de toutes les pharmacodépendances doit être une priorité en France.

D'autres études sont nécessaires pour affirmer ou infirmer l'association du cannabisme avec la survenue de complications infectieuses.

Des effets endocriniens contestés

Les publications anciennes⁴⁶ de cas de gynécomastie chez les grands fumeurs de cannabis ont justifié les nombreuses études expérimentales mais aussi cliniques ultérieures.

Les anomalies biologiques sont bien répertoriées chez l'animal : on note ainsi, au cours de l'administration chronique de THC, une diminution de la sécrétion de testostérone avec atrophie testiculaire des perturbations de la production de sperme, de sa mobilité et de sa viabilité.

Chez l'homme, les modifications biologiques endocriniennes du cannabis sont des données anciennes, mais les conséquences cliniques sont souvent limitées et discutées. Une consommation chronique importante de cannabis a été associée à une diminution du nombre de spermatozoïdes, sans preuve clinique actuelle d'hypofertilité chez ces personnes.⁴⁷ Diverses perturbations endocrines (réduction des concentrations sanguines de testostérone, d'hormones hypophysaires) ont été affirmées^{47, 48} ou contestées.^{49, 50} Ces diminutions, lorsqu'elles surviennent, restent souvent à la limite de la normale. Malgré les données expérimentales animales et les publications cliniques anciennes, par exemple de gynécomastie, on peut constater l'absence quasi totale de publications récentes signalant des troubles endocriniens sous cannabis : une sous-notification des nouveaux cas éventuels est possible, mais la question de la relation entre modifications biologiques et signes cliniques reste

posée. Dans un domaine proche, si les modifications du comportement sexuel animal ont bien été explorées, le signalement d'un effet aphrodisiaque,⁵¹ lors d'une prise unique de cannabis, et la suspicion d'éventuels troubles sexuels lors d'une consommation chronique de THC n'ont pas été suivis d'études cliniques pour confirmer ou infirmer ces effets.

CONCLUSION

Lorsqu'un jeune consulte, ou même un moins jeune (!), le praticien doit penser à la prévention de la dépendance cannabique et des complications somatiques et psychiatriques liées à son usage. Après les années 1960, les nouvelles générations de médecins ont été confrontées à une augmentation rapide de la consommation française de cannabis et à une banalisation de son usage. La lutte contre le cannabisme, pour être efficace, doit s'intégrer à la prévention de la dépendance à toutes les substances psychoactives (nicotine du tabac, alcool éthylique, opiacés, stimulants et médicaments) pour éviter les reports de l'une à l'autre, et les consommations multiples. L'information du grand public des risques d'accidents de la voie publique, mais aussi de cancers de l'arbre respiratoire devrait constituer un signal fort pour la population. Les complications liées au cannabis peuvent être l'occasion d'instaurer un dialogue avec le consultant, dialogue qui ne se limitera pas « au somatique » ! ■

SUMMARY Adverse effects of marijuana

When admitted in an emergency unit, young patients often present acute neurological effects of smoked marijuana. Other chronic adverse effects of marijuana are probably underestimated: postural syncope, arteritis, chronic bronchitis, amnesia. Marijuana may trigger a myocardial infarction and have a vasospastic effect. Marijuana has impairing effects on driving ability. Smoked marijuana is a potential respiratory tract carcinogen.

Rev Prat 2005; 55 : 41-9

RESUMÉ Effets somatiques liés à la consommation de cannabis

L'intoxication cannabique aiguë se traduit par une ivresse aiguë, un syndrome cérébelleux aigu, souvent associé à une hyperhémie conjonctivale et à des troubles psychiatriques. Devant certains symptômes ou pathologies (syncope orthostatique, artériopathie atypique, infarctus myocardique, bronchite chronique, prise de poids inexpliquée, troubles cognitifs), la responsabilité éventuelle du cannabis peut être sous-estimée. Les perturbations neuropsychologiques et comportementales d'une consommation chronique sont encore mal précisées. Les conséquences cliniques d'éventuels effets endocrines et immunodépresseurs ne sont pas prouvées. Le cannabis expose à un risque majoré d'accident de la voie publique et à celui de cancer.

1. Gupta BD, Jani CB, Shah PF. Fatal "Bhang" poisoning. *Med Sci Law* 2001; 41 : 349-52.
2. Fant RV, Heishman SJ, Bunker EB, Pickworth WB. Acute and residual effects of marijuana in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 60 : 777-84.
3. Wright A, Terry P. Modulation of the effects of alcohol on driving-related psychomotor skills by chronic exposure to cannabis. *Psychopharmacology* 2001; 160 : 213-9.
4. Inserm. Expertise collective. Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé ? Paris : Inserm, 2001.
5. Bro P, Schou J, Topp G. Cannabis poisoning with analytical verification. *N Engl J Med* 1975; 293 : 1049-50.
6. Macnab A, Anderson E, Susak L. Ingestion of cannabis: a cause of coma in children. *Pediatr Emerg Care* 1989; 5 : 238-9.
7. Weiss JL, Watanabe AM, Lemberger L *et al*. Cardiovascular effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in man. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13 : 671-84.
8. Mathew RJ, Wilson WH, Davis R. Postural syncope after marijuana : a transcranial doppler study of the hemodynamics. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75 : 309-18.
9. Rezakalla SH, Sharma P, Kloner RA. Coronary no-flow and ventricular tachycardia associated with habitual marijuana use. *Ann Emerg Med* 2003; 42 : 365-9.
10. Wu TC, Tashkin DP, Djahed B *et al*. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* 1988; 318 : 347-51.
11. Disdier P, Granel B, Serratrice J *et al*. Cannabis arteritis revisited: ten new case reports. *Angiology* 2001; 52 : 1-5.
12. Groger A, Aslani A, Wolter T, Noah EM, Pallua N. A rare case of cannabis arteritis. *Vasa* 2003; 32 : 95-7.
13. Aronow WS, Cassidy J. Effect of smoking marihuana and of a high-nicotine cigarette on angina pectoris. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17 : 549-54.
14. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103 : 2805-9.
15. Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Triggers of acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44 : 369-80.
16. Geller T, Loftis L, Brink DS. Cerebellar infarction in adolescent males associated with acute marijuana use. *Pediatrics* 2004; 113 : 365-70.
17. Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM. Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral D9-tetrahydrocannabinol in healthy young men. *N Engl J Med* 1973; 288 : 985-9.
18. Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM. Acute effects of smoked marijuana and oral D9-tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in subjects with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109 : 420-8.
19. Tashkin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents "freebasing" among habitual users of marijuana with or without tobacco. *Opin Pulm Med* 2001; 7 : 43-61.
20. Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE *et al*. The respiratory effects of cannabis in young adults. *Addiction* 2000; 95 : 1669-77.
21. Bloom JW, Kaltenborn WT, Paoletti P, Camilli A, Lebowitz MD. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *BMJ* 1987; 295 : 1516-8.
22. Gong H Jr, Fligiel S, Tashkin DP *et al*. Tracheobronchial changes in habitual, heavy smokers of marijuana with and without tobacco. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136 : 142-9.
23. Fligiel SEG, Roth MD, Kleerup EC *et al*. Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana or tobacco. *Chest* 1997; 112 : 319-26.
24. Feldman AL, Sullivan JT, Passero MA *et al*. Pneumothorax in polysubstance abusing marijuana and tobacco smokers : 3 cases. *J Subst Abuse* 1993; 5 : 183-6.
25. Miller WE, Spiekerman RE, Hepper NC. Pneumomediastinum resulting from performing valsalva maneuver during marijuana smoking. *Chest* 1972; 62 : 233-4.
26. Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA *et al*. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and non-smokers. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135 : 209-16.
27. Tashkin DP, Simmons M, Sherrill D *et al*. Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age : a longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 : 141-8.
28. Kagen SL, Kurup VP, Sohnle PC *et al*. Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71 : 389-93.
29. Cottrell JC, Sohn SS, Vogel WH. Toxic effects of marihuana tar on mouse skin. *Arch Environ Health* 1973; 26 : 277-8.
30. Matthias P, Tashkin DP, Marques-Magallanes JA *et al*. Effects of varying marijuana potency on deposition of tar and 89-THC in the lung during smoking. *Pharmacol Biochem Behavior* 1997; 58 : 1145-50.
31. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 1996; 274 : 430-2.
32. Zimmerman AM, Stich H, San R. Nonmutagenic action of cannabinoids in vitro. *Pharmacology* 1998; 16 : 333-43.
33. Chan PC, Sills RC, Braun AG, Haseman JK, Bucher JR. Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundam App Toxicol* 1996; 30 : 109-17.
34. Wehner FC, Van Rensburg SJ, Thiel PG. Mutagenicity of marijuana and Transkei tobacco smoke condensates in the Salmonella/microsome assay. *Mutat Res* 1980; 77 : 135-42.
35. Busch FW, Seid DA, Wei ET. Mutagenic activity of marihuana smoke condensates. *Cancer* 1979; 6 : 319-24.
36. Novotny M, Lee ML, Bartle KD. A possible chemical basis for the higher mutagenicity of marijuana smoke as compared to tobacco smoke. *Experientia* 1976; 32 : 280-2.
37. Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC *et al*. Similar molecular alterations in bronchial epithelium are observed in habitual smokers of marijuana, cocaine or tobacco. *J Nat Can Inst* 1998; 90 : 1198-204.
38. Donald PJ. Marijuana smoking - possible cause of head and neck carcinoma in young patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 94 : 517-21.
39. Fung M, Gallagher C, Machtay M. Lung and aero-digestive cancers in young marijuana smokers. *Tumori* 1999; 85 : 140-2.
40. Sridhar KS, Raub WA, Weatherby NL *et al*. Possible role of marijuana smoking as a carcinogen in the development of lung cancer at a young age. *J Psychoactive Drugs* 1994; 26 : 285-8.
41. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR *et al*. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 9 : 1043-9.
42. Hsairi M, Achour N, Zouari B *et al*. Etiologic factors in primary bronchial carcinoma in Tunisia. *Tunis Med* 1993; 71 : 265-8.
43. Smith MS, Yamamoto Y, Newton C *et al*. Psychoactive cannabinoids increase mortality and alter acute phase cytokine responses in mice sublethally infected with Legionella pneumophila. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 214 : 69-75.
44. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ *et al*. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection : a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2003; 139 : 258-66.
45. Clough AR, Wang Z, Bailie RS, Burns CB, Currie BJ. Case-control study of the association between kava use and pneumonia in eastern Arnhem and Aboriginal communities (Northern Territory, Australia). *Epidemiol Infect* 2003; 131 : 627-35.
46. Harmon J, Haliopoulos MA. Gynecomastia in marihuana users. *N Engl J Med* 1972; 287 : 936.
47. Kolodny RC, Masters WH, Kolodner RM, Toro G. Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use. *N Engl J Med* 1974; 290 : 872-4.
48. Vescovi PP, Pedrazzoni M, Michelini M *et al*. Chronic effects of marihuana smoking on luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin levels in human males. *Drug Alcohol Depend* 1992; 23 : 59-63.
49. Mendelson JH, Ellingboe J, Kuehnle JC, Mello NK. Effects of chronic marihuana use on integrated plasma testosterone and luteinizing hormone levels. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 207 : 611-7.
50. Cone EJ, Johnson RE, Moore JD, Roache JD. Acute effects of smoking marijuana on hormones, subjective effects and performance in male human subjects. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24 : 1749-54.
51. Halikas JA, Weller RA, Morse C. Effects of regular marijuana use on sexual performance. *J Psychoactive Drugs* 1982; 14 (Suppl. 2) : 59-70.